

**Über das Ausscheidungsverhalten
der 17-Ketosteroide vor und nach einem
ACTH-Stoß und über die Bedeutung eines
neuen, nicht virilisierenden Sexualsteroids,
genannt Durabolin**

Hubertus Kokott



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. E. K. FREY

ÜBER DAS AUSSCHIEDUNGSVERHALTEN DER 17. KETOSTEROIDE
VOR UND NACH EINEM ACTH-STOSS UND ÜBER DIE BEDEUTUNG
EINES NEUEN NICHT VIRILISIERENDEN SEXUALSTEROIDS,
GENANNT DURABOLIN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hubertus Kokott
aus Malen

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. E. K. FREY

Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 7. 1958

Meiner lieben Mutter und Geschwistern
in Dankbarkeit

Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt im Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik München unter der Anleitung von Herrn Priv. Doz. Dr. Walter HARTENBACH, dem ich für die Überlassung des Themas und die vielfältige Unterstützung während der Arbeit meinen herzlichen Dank ausspreche.

Herrn Professor Dr. E. K. FREY danke ich für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes im Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik München.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Bedeutung der 17-Ketosteroide	7
Methode für den Nachweis der 17-Ketosteroide	11
Streß - Problem (H. SELYE)	12
Versuchsanordnung zur Darstellung der	
17-Ketosteroide	13
Schwankungen der 17-Ketosteroidausscheidung	14
17-Ketosteroide bei Prostatikern	15
Prostatahypertrophie bei normalen und erhöhten	
Ketosteroidwerten	18
Oestrogene Entstehungstheorie	18
Androgene Entstehungstheorie	19
17-Ketosteroide bei Prostatikern nach ACTH	21
17-Ketosteroide bei Nephrolithiasis	22
II. Synthese von Durabolin	26
Verwandschaft von Durabolin und den	
17-Ketosteroiden	26
17-Ketosteroide nach Durabolin	31
Hypothese über das Verhalten der 17-Ketosteroide	
nach Durabolin	34
Bedeutung des Durabolins im Hormonkreislauf	35
17-Ketosteroide nach ACTH und Durabolin	38
Therapeutische Anwendung von Durabolin	42
Zusammenfassung	44
Literatur - Liste	47

In der nachfolgenden Arbeit haben wir auf Anregung des Herrn Privatdozenten Oberarzt Dr. W. HARTENBACH das Ausscheidungsverhalten der 17-Ketosteroide vor und nach einem ACTH-Stoß geprüft. Außerdem haben wir über die Bedeutung eines neuen, nicht virilisierenden Sexualsteroids, genannt *Durabolin*, berichtet. Wir versuchten der Frage nachzugehen, in wieweit Durabolin den Charakter eines 17-Ketosteroids hat oder ihn beeinflußt. Die Untersuchungen erfolgten nach den verschiedenen chirurgischen Gesichtspunkten.

Bedeutung der 17-Ketosteroide

Wir dürfen eingangs auf die wichtigsten Erkenntnisse über die 17-Ketosteroide eingehen.

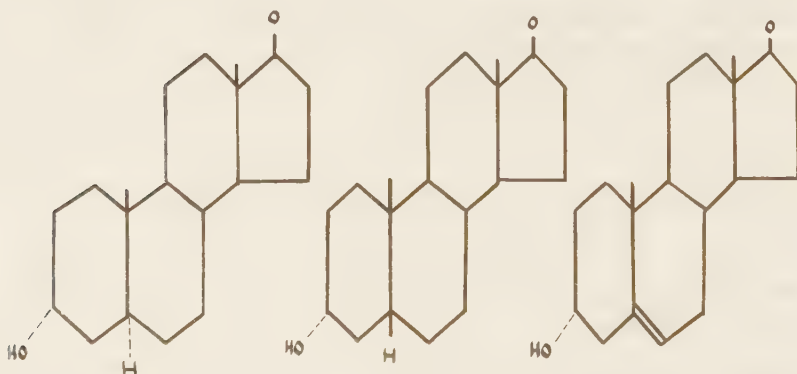
Unter 17-Ketosteroiden versteht man harnpflichtige Derivate von Nebennierenrinden- und Keimdrüsenhormonen. Und zwar stammen beim Mann 1/3 der Sexualsteroiden aus den Testes und 2/3 aus der Nebennierenrinde. Allerdings dürfte bei der Frau auch das Ovar für die Produktion der Ketosteroide in Betracht gezogen werden. ZIMMERMANN (25).

CHWALLA (2) gibt einen Überblick: "Der menstruelle Zyklus hat keinen Einfluß auf die Androgenausscheidung. - - Zu den Steroiden gehören außer den eben genannten z.B. noch die Sterine, die Gallensäuren und die verschiedenen D-Vitamine, die auf Grund ähnlicher chemischer Struktur zu einer gemeinsamen Gruppe zusammengefaßt werden. Das Grundgerüst für die 17-Ketosteroide sowie für alle Steroide bildet das Steran, ein Zyklopentano-perhydrophenanthren. - - Die Unterschiede der einzelnen Steroide sind durch die Art der Seitenkette und den Grad der Sättigung gegeben. Die sogenannten 17-Ketosteroide im Harn sind neutrale Steroide mit einer Keto ($C = O$): Gruppe am Kohlenstoffatom in der Stellung 17 am Ringsystem.

Die Hauptvertreter der neutralen 17-Ketosteroide sind das Androsteron, Aetiocholanolon und das Dehydroiso-androsteron (DAH) PAABY (16).

Dehydroisoandrosteron kann teils als Dehydroisoandrosteron im Urin ausgeschieden, teils auch zu Androsteron und Aetiocholanolon umgewandelt werden. DORFMANN (8)

Bild 1: Formeln 3 verschiedener Ketosteroide



Injiziertes Dehydroisoandrosteron zieht eine enorme Steigerung von Androsteron und Aetiocholan-17-on-3(α)-ol nach sich. SARTORIUS (19)

Androsteron und Aetiocholanolon sind Abkömmlinge der Androgene aus der Nebennierenrinde und von den Gonaden, hauptsächlich von den Testes. Zahlreiche Untersuchungen weisen daraufhin, daß Dehydroisoandrosteron speziell ein Derivat nur der Nebennierenrinde sei. Jedoch konnte das Vorhandensein von Dehydroisoandrosteron in Extracten der Nebennierenrinde nicht nachgewiesen werden. Wird die Nebennierenrinde durch Corticotrophin stimuliert, so steigen die 17-Ketosteroide und Dehydroisoandrosteron an. Aber die Dehydroisoandrosteronausscheidungswerte liegen verhältnismäßig höher als die der Total-17-Ketosteroide. PAABY (16)

Darum stellte Paaby die Behauptung auf, die Bestimmung von Dehydroisoandrosteron sei ein Spezifikum für die Aktivität der Nebennierenrinde.

Nach diesen Ausführungen liegt die Frage nach den Muttersubstanzen der 17-Ketosteroide nahe.

Eine Zeitlang wurde angenommen, daß die androgenen Nebennierenrindensteroidoide keine echten Rindenhormone sind, sondern daß sie während des Isolierungsprozesses aus dem Harn möglicherweise artefiziell entstehen und von den zuckeraktiven Rindenhormonen herzuleiten sind. Aus einigen klinischen und experimentellen Ergebnissen kann aber angenommen werden, daß die Rinde androgene Steroide synthetisiert. SARTORIUS (19)

In der Tat kommt es auch bei fehlender oder nicht funktionierender Nebenniere nach Cortisonzufuhr zu einer Erhöhung der 17-Ketosteroide. Dieser Prozeß vollzieht sich wahrscheinlich in der Leber, die ja überhaupt eine wichtige Umformerstation im Steroidstoffwechsel darstellt. ZIMMERMANN (24)

Bei der chromatographischen Fraktionierung sind vor allem Aetiocholanolon und die 17-Hydroxysteroidoide vermehrt. Aus diesen Befunden kann man mit Liebermann, Pincus, Sprague u. a. schließen, daß zumindest ein Teil der Corticoide zu 17-Ketosteroiden abgebaut wird. ZIMMERMANN (24)

Folglich müßten auch reine 17-Ketosteroide in der Nebennierenrinde synthetisiert werden. Man suchte nach Androgenen in der Nebennierenrinde und konnte auch derartige Substanzen extrahieren.

Drei 17-Ketosteroide wurden von der Nebennierenrinde isoliert. DORFMANN (8)

Tatsächlich kommen androgene Verbindungen auch in der Nebennierenrinde vor, nämlich 17-Hydroxyprogesteron, Adrenosteron, Δ^4 Androstendion und Androstan-3-11-diol-17-on. ZIMMERMANN (24)

Neuerdings nimmt man an, daß das Cholesterin und die Ascorbinsäure die Ausgangsstoffe der Steroidhormone sind. ZIMMERMANN (24) schreibt, daß die Nebennierenrinde das reichste Organ an Vitamin C und das zweitreichste an Cholesterin ist, außerdem nach vermehrter Absonderung von Nebennierenrindenhormonen der Cholesterin- und Ascorbinsäuregehalt des Ne-

bennierenrindengewebes, unter Umständen auch des Blutes, abnimmt.

Darf vielleicht angenommen werden, daß, da allen Nebennierenrindensteroiden also auch den 17-Ketosteroiden ein- und dieselben Stoffe als Basis dienen, anfangs der Weg der Synthese für alle Nebennierenrindenhormone der gleiche ist, bis zu der Stelle, wo man schon zwischen Mineralo-Gluko- und Androgenen Corticoiden selbst in der Nebennierenrinde unterscheiden kann.

Aus histobiologischen Untersuchungen ist zu entnehmen, daß tannophile Rindenstoffe mittelbar oder unmittelbar mit der Hormonsynthese im Zusammenhang stehen, wie es Wallraff in seinen Studien erkannte.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß die tannophilen Rindenstoffe das Rindenhormon oder dessen Träger sind. WALLRAFF (22)

Im Organismus nehmen die 17-Ketosteroide eine bedeutende Stellung ein. Sie haben zum Großteil androgene Wirkung. Auf das Gefäßsystem wirken sie dilatatorisch, also hyperaemisierend. Weiterhin hemmen sie einen zu aktiven Stoffwechsel und verlangsamen die Zellfunktion.

Ihre Hauptwirkung ist die Stickstoffretension und Förderung der Eiweißsynthese. WEIßBECKER (23)

ALBRIGHT spricht daher von einem N-Hormon, d. h. ein Stickstoff anabolisierendes Hormon. ZIMMERMANN (24)

Methode für den Nachweis der 17-Ketosteroide

Für den Nachweis der 17-Ketosteroide im Harn gebrauchten wir die vereinfachte Methode nach Wilh. Zimmermann, wie sie auch CHWALLA (2) beschrieb.

Der Extract aus 50 ccm Harn wird zur Trockene eingedampft und der violette Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen. Extract, absoluter Alkohol, m-Dinitrobenzolreagens und Kalilauge werden dann in einem bestimmten Verhältnis gemischt. Während der Farbentwicklung werden die Gläser in einem Wasserbad von 25 Grad Celsius gestellt. Anschließend wird noch einmal mit Aether pro Analyse und aqua bid. extrahiert. Kurz vor der Messung wird die Farblösung in Küvetten gefüllt und die Extinktion mit dem Filter Nr. 576 im Photometer nach Eppendorf bestimmt. An einer Geraden, geacht nach Dehydroisoandrosteron, werden die Werte in Milligramm abgelesen und auf die Urinmenge von 24 Stunden bezogen.

Nach W. Zimmermann beträgt die Tagesausscheidung der Ketosteroide beim Mann 1 bis 30 mg. mit einem Mittelwert von 11 mg. - - Bei der Frau 1 bis 20 mg. mit einem Mittelwert von 7 mg.

Wir fanden bei gesunden Männern im Alter von 17 bis 35 Jahren eine Tagesausscheidung von 9 bis 21,2 mg. mit einem Mittelwert von 14,9 mg.

Die Untersuchung der 17-Ketosteroide im Harn als Mittel für eine Diagnosestellung ist einleuchtend, wenn man in Betracht zieht, daß die Ketosteroide aus dem Hoden und hauptsächlich aus der Nebennierenrinde stammen. Damit ist der Nachweis der 17-Ketosteroide ein einfaches Verfahren, das Reaktionsvermögen von den Gonaden und der Nebennierenrinde zu überprüfen.

Streß Problem (H. SELYE)

Besonders wertvoll ist der Nachweis der 17-Ketosteroide für die Funktionsprüfung des Hypophysen-Nebennierenrindensyndroms, das nach der Einführung des STREß-Problems durch H. SELYE (21) außerordentliche Beachtung fand:

Experimentelle und klinische Beobachtungen weisen darauf hin, daß es beim tierischen Organismus nicht nur spezifische Anpassungserscheinungen gibt, wie z.B. die serologischen Reaktionen, die muskuläre Arbeitshypertrophie usw., sondern darüber hinaus auch gewisse *u n s p e z i f i s c h e* physiologische Mechanismen, die unabhängig von der besonderen Natur des schädigenden Reizes, den allgemeinen Widerstand des Körpers gegen den Streß (schädigendes Prinzip und den Zustand der Schädigung) an und für sich erhöhen. Bei diesen letzten Reaktionen, welche unter dem Begriff *A l l g e m e i n e s A n p a s s u n g s - S y n d r o m* (A A S) zusammengefaßt werden, spielt das endokrine System eine Hauptrolle. Bei kontinuierlicher Wirkung des Stresses verläuft das resultierende Allgemeine Anpassungssyndrom immer in 3 wohlabgegrenzten Stadien.

1. Alarmreaktion
2. Stadium des Widerstandes
3. Stadium der Erschöpfung.

Versuchsanordnung zur Darstellung der 17-Ketosteroide

In Fortsetzung der von Herrn Privatdozenten Oberarzt Dr. W. HARTENBACH seit mehreren Jahren durchgeführten Überprüfung der ACTH-Stoßreaktion wurden die 17-Ketosteroidausscheidungswerte nach derartigem ACTH-Stoß gemessen und zwar unter Berücksichtigung der oben angeführten Fragestellung.

Stiegen in binnen 24 Stunden die Ketosteroide nach einem ACTH-Stoß erheblich an, so nahmen wir an, daß die Hypophysenvorderlappen-nebennierenrinden-achse intakt und der Organismus fähig waren, der Belastung (hier dem Streß als ACTH-reiz) das Allgemeine Anpassungssyndrom, nämlich Alarmreaktion, Resistenzstadium bis zur Erschöpfung, gegenüber zu halten. Diese Gruppe von Patienten zählten wir zu den operablen Fällen.

War andererseits die 17-Ketosteroidexcretion verringert, so konnte man mit Sicherheit behaupten, daß die Reserven der Nebennierenrinde erschöpft waren. Die Zahl dieser Patienten bedurfte einer genauen therapeutischen Vorbereitung bis zur Operation.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich so, daß den Patienten am ersten Tag 100 I.E. ACTH (1. ACTH-Infusion) in physiologischer Glukose- oder Kochsalzlösung als Dauertropfinfusion verabreicht wurden, nachdem am vorhergehenden Tag die 17-Ketosteroide (Leerwert) im 24-Stunden-Urin bestimmt worden waren. Am 2. Tag prüften wir die 17-Ketosteroidwerte nach ACTH und damit die Reaktionslage des Hypophysen-Nebennierenrindensystems. Am 3. Tag erhielten wir die 17-Ketosteroidausscheidung vor Durabolin, am 4. Tag untersuchten wir die Ergebnisse nach einer Durabolin-Injektion 25 - 50 mg. i. m. in öliger Lösung. Am 5. Tag stellten wir noch einmal die Resultate nach Durabolin, am 6. Tag vor einer ACTH-Infusion fest. Schließlich am 7. Tag prüften wir die Werte nach diesem ACTH-reiz (2. ACTH-Infusion). Mit Hilfe der letzten ACTH-

Infusion stellten wir eine Funktionsprüfung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems nach vorangegangener Durabolineinwirkung an. Dieser sog. Langversuch dauerte also ca 1 Woche.

Ferner gaben wir einer großen Anzahl von Patienten nur Durabolin 25 - 50 mg. i. m. ohne ACTH-zufuhr und untersuchten täglich die Ketosteroide im 24-Stunden-Urin für die Dauer von einer Woche.

Schwankungen der Ketosteroidausscheidung

Die 17-Ketosteroidausscheidung in 24 Stunden als Funktionsprüfung des Hypophysen-nebennierenrinden-syndroms anzuerkennen, ist vorteilhaft und sogar für Routineuntersuchungen leicht zu gebrauchen.

Die physiologischen Tagesschwankungen der Patienten zeigten mitunter nach unseren Untersuchungen eine Differenz von etwa 10 mg. Deswegen ist es angebracht, die Ketosteroidausscheidung an mehreren Tagen zu verfolgen, um ein gültiges Urteil über das Hypophysen-nebennierenrinden-system abgeben zu können.

ZIMMERMANN (25) deutet auf eine tägliche Schwankung im Ketosteroidspiegel von 1 auf 78,3 mg. hin.

Diese so verschiedenen Ketosteroidergebnisse sind aber nicht wunderlich, wenn man bedenkt, daß der Körper im Wechsel der Zeit auch verschiedenen großen Belastungen ausgesetzt und die Hypophyse und Nebennierenrinde nicht immer gleichviel oder wenig beansprucht wird.

Auch das psychische Verhalten der Patienten spielt eine Rolle. So konnten wir z.B. eine Änderung in der Ketosteroidausscheidung durch Angst vor operativen Eingriffen feststellen.

Folgende Umstände sind sicher für die Labilität in der Steroidexcretion zu berücksichtigen. Die Untersuchungen wurden in einem warmen Sommer vorgenommen, dazu in einer Stadt wie München, wo sich der Föhn-

einfluß besonders nachteilig bei den einzelnen Kranken auswirkte. Das Befinden vieler Patienten ist sicher von meteorologischen Faktoren abhängig.

Bei 2 Patienten kam es, abgesehen von den täglichen Belastungen des Lebens, zu Schwankungen in der Ketosteroidexcretion bis zu 22 % gegenüber dem Mittelwert der übrigen Zeit. Es handelte sich um eine flache Hochdrucklage, freier Föhn und trockene Luft. ZIMMERMANN (26)

17-Ketosteroide bei Prostatikern

Die Prostatahypertrophie, eine Krankheit des alternden Menschen, betrifft Männer hauptsächlich im Alter von 50 bis 60 Jahren. Dabei hypertrophieren nicht die eigentliche männliche Prostata, sondern nur die paraprostatischen Drüsen weiblichen Ursprungs. Da die Vorsteherdrüse eine sekundäre Geschlechtsdrüse ist und so wahrscheinlich auch von androgenen Stoffen beeinflusst wird, ist der Nachweis der 17-Ketosteroide im Harn von Prostatikern interessant.

Bei 5 Patienten mit einer Prostatahypertrophie fanden wir im 24-Std.-Urin Ketosteroidwerte von 7 mg. bis 12,8 mg. ansteigend. Das ergibt einen Durchschnitt von 9,8 mg., also fast 10 mg. Ketosteroide pro Tag.

Tabelle 1: Ketosteroidausscheidung bei Prostatikern

Alter	Bemerkungen	Ketosteroidwerte (mg.)
52	reduzierter Allgemeinzustand	7,0
63	ausreichendes Allgemeinbefinden	8,1
64	guter Allgemeinzustand	9,2
73	guter Ernährungszustand	12,0
70	guter Allgemeinzustand	12,8

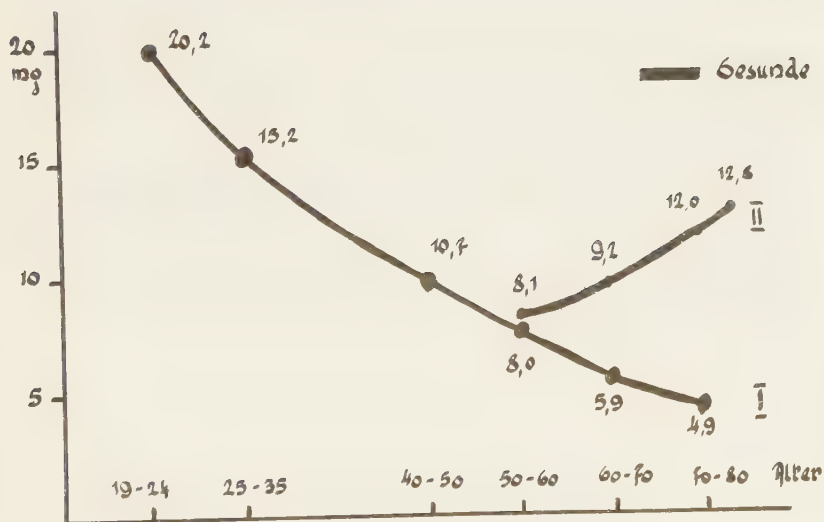
Auffallend erscheint uns bei den guten Ausscheidungswerten der Prostatiker, daß diese offenbar zu der Gruppe der älteren Patienten mit guter Reaktionslage gehören. HARTENBACH (Vortrag im Deutschen Chirurgen-Kongreß).

Wenn man nach Zimmermann die Ausscheidungswerte der Ketosteroide beim jungen Mann durchschnittlich auf 10 - 15 mg. (Mittelwert = 11 mg.) berechnet, so können wir auf Grund unserer Ergebnisse keineswegs behaupten, bei den Leuten mit Prostatahypertrophie seien die Ketosteroidwerte auffallend tief. Im Gegenteil, sie sind zumindest normal, wenn nicht schon erhöht. Man muß sich ja auch vor Augen halten, daß die 17-Ketosteroidsekretion des Mannes mit zunehmenden Alter abnimmt.

Freilich lagen bei 2 Patienten mit Prostataleiden die Ketosteroidausscheidungen besonders niedrig bis zu 3,0 mg. Diese Kranken befanden sich aber in einem sehr schlechten Allgemeinzustand und hatten außer der Prostatahypertrophie wahrscheinlich noch andere Krankheiten.

In der von uns erweiterten Skizze nach SALTER (18), in der Kurve II unsere eigenen Ergebnisse bei Prostatikern darstellen, kann man sogar ersehen, daß die Leute mit Prostatahypertrophie höhere Ketosteroidwerte haben als der Durchschnitt der Gesunden in den Altersgrenzen zwischen 50 und 80 Jahren.

Tabelle 2: Ketosteroidausscheidung bei Gesunden
und Prostatikern (xx)



Prostatahypertrophie bei normalen und erhöhten Ketosteroidwerten

Die spezielle Pathologie lehrt, daß bei diesem Krankheitsbild ein relatives Überwiegen des weiblichen Sexualhormons bei Nachlassen der Bildung der männlichen Sexualhormone anzunehmen ist. Es konnte auch tatsächlich bei länger dauernder Zufuhr von Follikelhormon bei Mäusen und Ratten eine Wucherung der dorsal/cranial gelegenen Drüsengruppe der Prostata beobachtet werden.

NIEHANS (13) legt die Oestrogene-Theorie folgendermaßen aus: Versiegt jedoch mit fortschreitendem Alter die männliche Hormonquelle und gelangt das Follikelhormon zur Vorherrschaft, so kommt es zu Wucherungen der Drüsenschläuche, der glatten Muskulatur und des Bindegewebes der weiblichen paraprostatischen Drüsen, während die männliche Prostata schrumpft und zur Seite geschoben wird.

Oestrogene Entstehungstheorie

Wenn die Prostatahypertrophie allein durch weibliche Prägnanzstoffe verursacht wird, dann müßte die Therapie mit androgenen Hormonen sehr Erfolg versprechend sein. Die klinische Erfahrung kann das nicht so überzeugend bestätigen.

Wohl ist in der Chirurgie zu erfahren, daß man mit verschiedenen Behandlungsmethoden die Beschwerden bessern, aber keinesfalls die Prostata in ihrer Größe beeinflussen kann.

Wie CHWALLA (7) berichtet, behandelte Stimpel 15 Prostatiker mit Testosteroninjektionen 28 bis 95 Tage lang, währenddessen 185 - 2020mg.

Hormon gegeben wurden, mit dem Ergebnis, daß 2 Prostatiker im Stadium I funktionell wiederhergestellt wurden, 2 von 6 Prostatikern im Stadium II beschwerdefrei, einer von 7 im Stadium III gebessert wurden. Niemals wurde die Prostata kleiner.

An der oestrogenen Entstehungstheorie der Prostata-adenome sind nach unseren Erfahrungen Zweifel aus folgenden Gründen berechtigt:

1. Selbst junge Männer unter 50 Jahren haben eine Prostatahypertrophie. Es ist ausgeschlossen, daß es bei diesen Menschen zu einem erheblichen Nachlassen der Sekretion der Androgene und Überwiegen der Oestrogene kam.

2. Beim Nachlassen der Sekretion männlicher Wirkstoffe aus Hoden und Nebennierenrinde müßten sich deutliche Potenzstörungen einstellen, über die man Prostatiker äußerst selten klagen hört. Chwalla berichtet, daß er noch nie einen Prostatiker wegen Impotenz behandelt hat und es unter Prostatikern wahre Don Juans gibt.

Androgene Entstehungstheorie

Auf die Bedeutung der androgenen Hormone für die Prostatahypertrophie weist CHWALLA (4) hin. Wir dürfen seine Ausführungen hier wörtlich wiedergeben:

"Für einen Einfluß der Nebennieren auf das Prostata-adenom spricht der Umstand, daß ich in 13 % bis 22 % der Fälle - je nach dem Typ und Grad der Adenombildung - hyperplastische Erscheinungen an den Nebennieren habe feststellen können, ferner die überdurchschnittlich große Hypertrophie-Häufigkeit bei Hyperadrenalen. Weiter ist auf das Umgekehrte zu verweisen, nämlich die Seltenheit der Prostatahypertrophie bei Hypoadrenalen (Tuberkulösen) und Addisonkranken. Ferner auf diejenigen Prostatiker, die absolut oder relativ erhöhte 17-Ketosteroidausscheidungswerte im Harn darbieten. Dazu möchte ich folgendes sagen: Ich habe im Entwicklungsstadium der Hypertrophie in einigen Fällen

die Geschlechtshormonausscheidung untersuchen lassen und es hat sich gezeigt, daß die 17-Ketosteroide in diesem Stadium an der oberen Grenze der Norm gelegen oder deutlich erhöht waren. Die Follikelhormonausscheidung war niedrig und es ist noch niemals eine Hyperoestrogen-urie bei Prostatikern festgestellt worden. Die Oestrogene Entstehungstheorie der Prostatahypertrophie ist heute unhaltbar geworden. Die androgene Entstehungstheorie stützt sich nicht nur auf den Einfluß der Hoden und der Nebennieren, sondern auch auf andere Tatsachen, z.B. auf das histologische Bild der Prostata-adenome, das ohne Androgen oder zumindest ohne Mitwirkung des Androgens kaum denkbar ist, auf den bekannten Saftreichtum des Prostata-adenoms, ferner auf die überdurchschnittliche Größe der Samenblase."

Wenn man schließlich nach den Ursachen der Prostatahypertrophie forscht, so findet man merkwürdigerweise in dem Myom des Uterus bei der Frau einen Parallelfall. Denn für die Entstehung eines Myoms der Gebärmutter sind nicht gegengeschlechtliche Hormone, sondern die Oestrogene des Ovars verantwortlich. Allerdings handelt es sich bei einem Myom um eine Muskelgeschwulst und nicht um Drüsenwucherungen wie bei der Prostatahypertrophie. Trotzdem ist bei beiden Krankheitsbildern eine gewisse Identität nicht zu leugnen, da bei dem Uterusmyom wie bei der Prostatahypertrophie Verschiebungen im Hormonhaushalt maßgeblich beteiligt sind.

17-Ketosteroide bei Prostatikern
nach ACTH

Tabelle 3: Ketosteroidwerte (mg. -24 Std.) bei Prostatikern
nach ACTH-Behandlung.

Nr.	Alter	vor ACTH	nach ACTH 1. Tag	nach ACTH 2. Tag	Bemerkungen
1	63	8,1	11,1	10,5	geheilt entlassen
2	64	9,2	11,1	7,3	reduzierter Allgemeinzustand
3	52	7,0	6,1	9,1	Operation gut überstanden
4	65	3,5	7,0		gesund entlassen
5	58	2,8	3,8	8,6	Operation gut überstanden

Bei 5 Patienten untersuchten wir die 17-Ketosteroidausscheidung nach einem ACTH-stoß (100 I. E.). Bei diesen Patienten war noch keine Operation der Prostata vorgenommen worden. Bei allen 5 Männern stiegen die Ketosteroidwerte nicht sehr stark an. Die Ausscheidungswerte nahmen nur um 1,0 bis 3,0 mg. nach der ACTH-infusion zu. Es wäre übertrieben, das schlechte Reaktionsvermögen nach ACTH bei Prostatikern allein auf eine erschöpfte Nebennierenrinde oder insuffiziente Hypophyse zurückzuführen. Freilich mag dies bei den Prostatikern zutreffen, die im Laufe des Lebens schwere Krankheiten und Operationen durchmachten und infolge der wiederholten Streßeinwirkungen nicht mehr ein so intaktes Hypophysen-Nebennierenrinden-System besitzen. Ferner zählen die Prostatiker nicht mehr zu der jungen Generation und im Alter ist die Nebennieren-

rinde nicht mehr auf ACTH so leicht ansprechbar.

Wir möchten aber noch erwähnen, daß mit einer Prostatahypertrophie gar nicht selten Harnstauung, Hydronephrose und eine insuffiziente Niere vergesellschaftet sind. In diesem Sinne könnte man eventuell nicht die Prostatahypertrophie als solche für das minimale Reaktionsvermögen der Prostatiker nach ACTH verantwortlich machen, sondern das pathologische Verhalten der Nieren.

Jedenfalls hat es nach unseren Ergebnissen den Anschein, daß die Prostatiker zwar in Ruhelage mit der Ketosteroidausscheidung auf einer immerhin noch beträchtlichen Höhe bleiben, allerdings nach jedweder Belastung des Organismus, hier nach einem ACTH-stoß, uns keineswegs mit einer vermehrten Ketosteroidausscheidung imponieren. Ob letzten Endes die Prostatahypertrophie als solche oder das Alter des Kranken oder beide Faktoren in Abhängigkeit zueinander zu diesem Verhalten der 17-Ketosteroide beitragen, kann augenblicklich nicht mit Sicherheit bewiesen werden.

17-Ketosteroide bei Nephrolithiasis

Beachtenswert waren die 17-Ketosteroidausscheidungen bei Kranken mit Nephrolithiasis. Obwohl es sich bei diesen Patienten noch um junge Menschen handelte, bei denen zunächst von einer Erschöpfung der Nebennierenrinde nicht die Rede sein konnte, lagen die Ketosteroidwerte auffallend tief. Der niedrigste Wert betrug 2 mg., der höchste 6,4 mg., untersucht bei 6 Patienten. Das ergab einen Durchschnitt von nur 4,3 mg.

Tabelle 4: Ketosteroidwerte bei Kranken mit Nephrolithiasis.

Alter	Bemerkungen	Ketosteroide (mg./24 std.)
45	guter Allgemeinzustand	2,0
37	guter Allgemeinzustand	3,1
68	Harnstoff im Urin erhöht	3,1
56	schlechtes Allgemeinbefinden	4,2
47	ausreichender Allgemeinzustand	5,9
31	guter Allgemeinzustand	6,4

Denkt man bei Uretersteinen an die häufig auftretenden Komplikationen, wie Niereninsuffizienz bei einseitiger Harnstauung mit chronischer Infektion, Hydronephrose oder Pyelonephritis, so ist es verständlich, daß, wie überhaupt bei Allgemeinerkrankungen, auch die Androgenproduktion leidet. CHWALLA (4)

Oder ist die Nierensteinbildung die Folge von Störungen im endokrinen System z.B. der Nebennierenrinde, Keimdrüsen und deren androgener Stoffe? In der Tat haben die Androgene Einfluß auf die Niere. Die Niere wird nämlich unter dem Einfluß der Androgene größer und zwar hauptsächlich durch Hypertrophie der Tubuli contorti.

HENDERSON (10) führt in diesem Zusammenhang beachtliche Gedankengänge an:

"Selye zeigte zuerst, daß die Nieren von normalen Tieren wahrscheinlich durch androgene Stoffe beeinflusst werden. Korenchewsky's Gruppe zeigte, daß bei normalen und senilen Ratten, Testosteronpropionat wirkungsvoll war, indem es einen geringen stimulierenden Effekt hatte. Der Beweis, daß Testosteronpropionat bei Hydronephrose die Hypertrophie der Tubuli fördert, heißt, daß dadurch seine proliferative Wirkung auf diese Art von Gewebe augenscheinlich ist. Zahlreiche Experimente erwecken den Eindruck, daß dieser Einfluß mit einer günstigen Nierenfunktion vergesellschaftet ist. Testosteronpropionat könnte man also bei schlechter Nierentätigkeit anwenden."

Nach diesen Gesichtspunkten könnte vielleicht eine Abnahme der 17-Ketosteroidsekretion eine Änderung in der Nierenausscheidung herbeiführen und auf diesem Wege die Nierensteinbildung begünstigen.

Die normale Hundeniere scheidet unter Testosteron- oder Testosteronpropionatwirkung Wasser, Natrium und Chlor vermindert aus (Thorn und Harrop 1937). Aber auch die Ausscheidung von Stickstoff, Kalium, Kreatin und anorganischem Phosphor im Harn sinkt bei Mann und Frau in gleicher Weise unter Testosteron-injektionen. CHWALLA (6)

Umgekehrt könnten bei zu tiefen Androgenspiegel im Blut alle diese eben genannten Mineralien vermehrt im Harn zu finden sein. Wir bekommen so einen hochkonzentrierten Urin, in dem die corpusculären Elemente vorherrschen. An diese festen Urinbestandteile können sich leicht Kalk und Phosphate anlagern und auch unter diesen Umständen kann die Steinbildung gefördert werden. Vielleicht darf man die Hypothese etwa mit der Pathogenese der Blasensteine vergleichen, die sich auch gern auf festen Partikeln, z.B. Fremdkörpern, herauskristallisieren.

Außerdem liegt der Gedanke nahe, daß die Epithelkörperchen, die den Calcium- und Phosphatgehalt im Blut regeln, auch für die Nephrolithiasis verantwortlich zu machen sind. Daraus ergibt sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen Epithelkörperchen und Nebennierenrindentätigkeit gibt, sodaß man eine schwache Nebennierenrindenfunktion mit der Steinbildung in Beziehung stellen könnte.

Aus den Untersuchungen von CHWALLA (3) ist zu entnehmen: "Unter insgesamt 12 Sektionsfällen von Adenomen oder Hyperplasie der Epithelkörperchen fand ich kein einzigesmal eine Steinbildung in den Harnwegen, siebenmal keine Nierenveränderung und dreimal Vorhandensein von genuinen Schrumpfnieren mit Hochdruck und Nebennierenrindenhyperplasie (zweimal) oder großen Nebennieren (einmal). Ferner sind Nebennierenblastome und Pubertas praecox in Begleitung von Hyperparathyreoidismus beschrieben. Alle diese Beobachtungen verstärken die Vermutung, daß die Hyperplasie der Epithelkörperchen und deren Kombination mit Nebennierenrindenhyperplasie hypophysär bzw. zentral ausgelöst sein könnte."

Nach diesen Darlegungen sollten die 17-Ketosteroidwerte im Harn bei Nephrolithiasis erhöht sein, zurückzuführen auf die Nebennierenrindenhyperplasie. Es ist möglich, daß zu Beginn der Steinbildung, also ehe der Pa-

tient überhaupt merkt, daß ein Stein im Wachsen ist, eine erhöhte Nebennierenrindenaktivität mit vermehrter Hormonausscheidung aufzuweisen ist. Wir prüften die Ketosteroidausschüttung bei Patienten, die bereits zum großen Teil eine oder mehrere Nierensteinkoliken erlebt hatten, wobei sich wahrscheinlich die Nebennierenrinde nach dieser Art von Streß gerade im Erschöpfungszustand befand.

Erwähnenswert ist noch, daß auch durch die Oestrogene der Blutcalciumspiegel erhöht und damit die Konkrement- bzw. Nierensteinbildung begünstigt wird, wie es ebenfalls Chwalla in diesem Zusammenhang schildert. Sollte schließlich eine große Oestrogenproduktion die 17-Ketosteroidausscheidung in dem Maße drücken? Es ist nicht ausgeschlossen. Jedenfalls ist noch über die Oestrogenausschüttung, besonders bei urologischen Erkrankungen fast nichts bekannt, um ein endgültiges Urteil über hormonales Geschlechtssystem und Nephrolithiasis geben zu dürfen.

Zusammenfassend möchten wir sagen, daß es sich hier um mehrere Hypothesen handelt, die sich zwar widersprechen, aber auf den Zusammenhang von Uretersteinen und Hormonen hinweisen.

Synthese von Durabolin

Wir untersuchten den Wirkungsgrad und die therapeutischen Erfolge eines neuen Präparates, genannt **D u r a b o l i n** oder Nor-androstenolon-phenylpropionat (Organon).

Schon lange waren die anabolischen Eigenschaften der Androgene bekannt. Allerdings waren ihre starken virilisierenden Effekte bei der Anwendung, eben besonders bei Frauen und Kindern, sehr unerwünscht. Deshalb suchte man nach einem Medikament, bei dem zwar seine anabolischen Fähigkeiten auffallend in Erscheinung treten, die virilisierende Wirkung aber nicht mehr bedeutend ist.

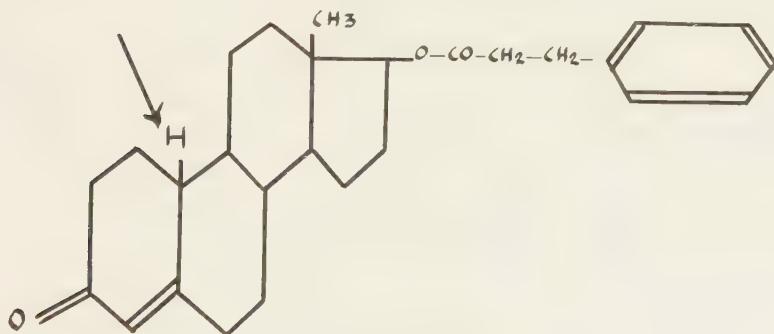
Nor-androstenolon (=Nor-T.) hat bekanntlich verhältnismäßig starke anabolische Eigenschaften verglichen mit seiner androgenen Wirkung (Hershberger et.al., 1953, Barnes et.al. 1954 a). Einige von ihren Estern, wie das Cyclopentylpropionat und das Benzoat waren aktiver, verbunden mit einem günstigen anabolisch/androgenen Verhältnis. Seitdem bekannt ist, daß das Phenylpropionat von Testosteron und Oestradiol zusammen eine sehr starke und lang andauernde Wirkung haben, wurde das Phenylpropionat von Nor-Androstenolon (abgekürzt Nor-T.P.P.) hergestellt. OVERBECK and de VISSER (15)

Verwandtschaft von Durabolin und den 17-Ketosteroiden

Vergleicht man die chemische Struktur von Durabolin mit der eines Ketosteroids, z.B. Androsteron, so kann man sehen, daß beide das Phenanthren als Grundgerüst ihrer Verbindungen aufweisen. Durabolin trägt folglich den Steroidcharakter wie alle Androgene und deren Abkömmlinge, nämlich Testosteron, Nor-testosteron, Testosteronphenylpropionat und Methylandrosterdiol (Neosteron).

Durabolin, ein 19-Norsteroid, unterscheidet sich aber von den übrigen Steroiden darin, daß es keine CH_3 -Gruppe an der C_{19} -Stelle zwischen dem A und B Ring besitzt. Die Durabolinformel ist somit jener von Testosteronphenylpropionat (T.P.P.) ähnlich, nur fehlt die C_{19} -Gruppe. Eine solche geringe strukturelle Änderung kann jedoch, wie Untersuchungen auf dem Gebiete der Steroidchemie gezeigt haben, zu erheblichen Änderungen der pharmakologischen Wirkung führen. ORGANON (14)

Bild 2: Formel von Durabolin



Stellt man die Eigenschaften von Durabolin dem Testosteron, den Androgenen der Nebennierenrinde mit seinen Stoffwechselendprodukten, den 17-Ketosteroiden, ferner dem Testosteronphenylpropionat, dem 19-Nortestosteron usw. gegenüber, so ist zum großen Teil eine Übereinstimmung offenkundig. Für eine anabolische Wirkung von Durabolin spricht, daß nach Nor-T.P.P. das Gewicht des Musculus levator ani von 42,3 auf 191,0 mg. anstieg. Bei Testosteron betrug die Gewichtszunahme nur 105,4 mg. Die Aktivität von Durabolin auf die Samenblasen war verhältnismäßig gering, was auf seinen schwachen androgenen Effekt hinweist. Durabolin verursacht eine leichte Atrophie der Nebennierenrinde genau wie Testosteron nur in noch größerem Ausmaß. Durabolin vermochte aber das Körpergewicht bei Ratten nicht zu steigern, trotz seiner anabolischen Eigenschaften.

Die Tabelle von OVERBEEK and de VISSER (15) gibt einen Überblick der Wirkungsbreite der verschiedenen Stoffe.

Table 2. Period of treatment : 2 weeks.

	daily dose mg.	M.L.A. 100 mg. mg.	Semin. ves. mg.	Adrenal mg.	Thymus mg.	Increase body weight mg.
oil	--	42.3	8.3	21.6	313	43.0
Testosterone (T.)	200	105.4	122.0	20.6	195	43.8
Testosterone- phenylpropio- nate (T.P.P.)	200	143.4	312.0	19.1	185	41.7
Nor-T.	200	138.0	34.3	17.8	200	46.2
Nor-T.P.P.	200	191.0	130.0	16.3	123	41.3

Weitere Ähnlichkeiten mit Durabolin finden sich bei folgenden Androgenen und Nor-Testosteron-Derivaten:

Methylandrosterdiol wirkt im Tierversuch eiweißaufbauend. Klinisch hat es sich als Zytostatikum bei Carcinom bewährt. HENDERSON (11)

19-Nortestosteron zeigte eine deutliche anabolische Wirkung mit ganz geringem androgenem Effekt verglichen mit Testosteron. BAKER (1)

Untersucht wurde die Wirkung von 19-Nortestosteron bei kastrierten Ratten. Bei subcutaner Injektion war der anabolische Effekt derselbe, aber die androgene Wirkung von Testosteron war fünfmal größer als der von 19-Nortestosteron. An Hand des Stickstoff- Kalzium- und Phosphorgeleichgewichts konnte gezeigt werden, daß 19-Nortestosteron anabolisch wirkte und zwar bei einem Patienten mit Lungencarcinom und Metastasen in den Knochen. EDIT (9)

In der nachfolgenden Tabelle haben wir versucht, die Eigenschaften des Durabolins und der Androgene für einen Vergleich zusammenzufassen.

Zusammengestellt nach den experimentellen Ergebnissen und Erfahrungen von OVERBEEK, de VISSER und CHWALLA (15 und 2)

Tabelle 5: Wirkung des Durabolins und der Androgene

	Ovar	Uterus	Testis	Ren	Thymus
Durabolin	leichte Atrophie (normale Ratte)	deutliche Hypertrophie nur b. kastr. Ratte	keine Wirkung (normale Ratte)	Gewichtszunahme (normale u. kastr. Ratte)	Atrophie b. Ratten
Androgene	Hemmung der Ovulation b. Menschen	Hypertrophie d. fibromyostromas (normale Ratte)	Wachstumshemmung Gewichtsabnahme (Tier)	Gewichtszunahme b. Ratten bdl. Gewichts schlechts	Atrophie u. Involution b. Tier u. Mensch

In der Tabelle ist ersichtlich, daß die 19-Steroide und die 19-Norsterioide in ihrer Auswirkung auf viele Organe identisch sind. Der Übersicht wegen haben wir die Höhe der einzelnen Injektionsdosen weggelassen, möchten aber erwähnen, daß das Durabolin meist 2 Wochen lang und mehr zugeführt wurde.

Wir haben das Durabolin Kranken injiziert, die zur Operation in die Klinik kamen. Außerdem haben wir Durabolin hauptsächlich Männern gegeben, die eine Operation schon überstanden hatten, sich nun im Rekonvaleszenzstadium befanden und somit schon für praktisch gesund gelten konnten.

Wie aus den unten angeführten Tabellen 6 und 7 hervorgeht, erfolgte schon am nächsten Tag nach Durabolin eine Änderung in der 17-Ketosteroidausscheidung. Es gab auch Kranke, bei denen der Durabolineffekt erst am 2. oder 3. Tag einsetzte. Doch sprechen diese Ergebnisse nicht gegen die Tatsache, daß erst am 3. ein Maximum der Durabolinwirkung erreicht werden soll.

Nach den Untersuchungen über die Stickstoff- und Calciumbilanz nach Durabolin kann man einen Höhepunkt erst am 3. Tag nach der Injektion annehmen.

Die Wirkungsdauer von Durabolin, bezüglich den 17-Ketosteroiden im 24 Std. -Urin, belief sich nach unseren Untersuchungen auf 8 - 10 Tage.

OVERBEEK and de VISSER (15) konnten die Wirkung von Durabolin, getestet am Gewicht der Samenblasen und des Musculus levator ani bei kastrierten Ratten, weit über 14 Tage hinaus verfolgen.

17-Ketosteroide nach Durabolin

Bei 23 Patienten (in Tabelle 6 und 7 Seite 32 und 33) konnten wir ersehen, daß die 17-Ketosteroidausscheidung nach 50 mg. Durabolin i. m. injiziert entweder beträchtlich **a n s t i e g** oder **rapid**, schon in den folgenden 24 Stunden, **a b s a n k**. Dieses Verhalten war aber keineswegs regellos, sondern **A n s t i e g** und **A b f a l l** der Ketosteroide ereigneten sich nach folgenden Grundsätzen:

Lagen die Ausgangswerte (Leerwert) der 17-Ketosteroide vor der Injektion im Bereich der **N o r m** oder noch an der untersten Grenze der **N o r m**, etwa zwischen 10 bis 20 mg., so **g i n g** die Ketosteroidausschüttung im Urin nach Durabolin auffallend **z u r ü c k**.

Konnte aber ein **D e f i c i t**, d. h. verhältnismäßig **t i e f e** Werte an Ketosteroiden als Ausgangslage ermittelt werden (meist unter 7 mg.), so kam es deutlich zu einem **A n s t i e g** der 17-Ketosteroide im Urin nach Durabolin. **S i e h e** Tabelle 6 und 7 auf den nachfolgenden Seiten!

In der Tabelle 6, in der diejenigen Patienten angeführt sind, bei denen die Ketosteroide nach Durabolin ansteigen, kann man 3 Reaktionen finden:

Die 1. Gruppe (Nr. 1 - 4) hat schon vor Durabolin tiefe Ketosteroidwerte, auch nach Durabolin steigen die Ketosteroide nicht sehr an.

Die 2. Gruppe (Nr. 5 - 10) zeigt zwar vor Durabolin auch tiefe Ketosteroidwerte, doch steigen hier die Ketosteroide nach Durabolin erheblich an.

In der 3. Gruppe (Nr. 11 - 14) finden wir die Ketosteroidausscheidung vor Durabolin nicht wesentlich erniedrigt, in diesem Fall steigen die Ketosteroide nach Durabolin kaum an.

Schließlich möchten wir noch erwähnen, daß sich in der Tabelle 7 (Ketosteroidwerte sinkend) wohl 3 Patienten finden, bei denen trotz tiefen Ketosteroidwerten vor Durabolin die Ketosteroidausscheidungen nach Durabolin sinken oder sich kaum verändern. Wir dürfen sagen, daß 2 von diesen Leuten eine schwere Krankheit hatten, nach der Operation sich bei ihnen aber ein guter Heilverlauf einstellte.

Tabelle 6: Reine Durabolin - Behandlung Kerosteroide ansteigend

Nr.	Diagnose	Alter	vor Durabolin	nach Durabolin 1. Tag	nach Durabolin 2. Tag	nach Durabolin 3. Tag	Schwankungsbreite	Bemerkungen
1	Ureterstein	37	3,1	6,5	3,7	-	+ 3,4	gesund entlassen
2	Prostatahypertrophie	52	3,0	5,5	1,7	-	+ 2,5	adipös, Sudeck
3	Cholecystitis und Nierenbeteil.	68	3,1	6,8	-	-	+ 3,7	n. ACTH schlechtes Reaktionsvermögen
4	Magenulcus	51	3,3	3,9	-	-	+ 0,6	Magenoperation
5	Fraktur	51	1,5	3,9	3,1	4,6	+ 3,1	gutes Allgemeinbefinden
6	Ureterstein	45	2,0	12,4	6,5	-	+ 10,4	gesund entlassen
7	Abscesseiter.	32	0,7	8,9	0,4	-	+ 8,2	mässiger Allg. Zustand
8	Prostatahypertrophie	59	4,7	3,7	8,5	4,9	+ 3,8	nach Operation in gutem Allg. Zustand
9	Ureterstein	31	6,4	5,4	19,0	-	+ 12,6	gutes Allgemeinbefinden
10	comotio cerebr.	30	5,7	3,6	10,4	-	+ 4,7	gesund entlassen
11	comotio cerebr.	60	5,5	7,0	-	-	+ 2,5	gesunder Heil verl.
12	Fraktur	35	7,0	7,8	9,6	-	+ 2,6	keine Besonderheit.
13	Exostose	33	11,3	14,0	8,8	-	+ 2,7	geheilt entlassen
14	Cardia-carcin.	65	6,8	7,4	5,6	-	+ 0,6	inoperabel

Ketosteroidwerte in mg./24-Stunden-Urin

Tabelle 7:

Reine Durabolin -behandlung Ketosteroide sinkend oder gleichbleibend

Nr.	Diagnose	Alter	vor Durabolin	nach Durabolin	Schwankungsbreite	Bemerkungen
1	Fraktur	21	19,2	8,2	- 11,0	gesund entlassen
2	comotio cerebri	35	12,9	2,0	- 10,9	gesund entlassen
3	comotio cerebri	25	12,0	3,7	- 8,3	geheilt entlassen
4	Stirnhöhlenfraktur	17	9,3	1,4	- 7,9	schlechter Allgemeinzustand
5	Stichverletzung	19	21,2	5,5	- 15,7	guter Ernährungszustand
6	Prostatahypertrophie	73	12,0	5,8	- 6,2	Operation gut überstanden
7	Magen-carcinom	47	3,6	1,5	- 2,1	Magen- u. Pankreas-Oper.
8	Gastritis chron.	51	3,3	3,9	+ 0,6	Magenoperation
9	Fraktur	28	4,7	4,7	0	gesund entlassen

Ketosteroidwerte in mg./24-Stunden-Urin

Hypothese über das Verhalten der 17-Ketosteroide nach Durabolin

Nach Testosteroninjektion sind die 17-Ketosteroide im Urin auch erhöht. Denkt man wieder an die oben angeführten verwandten Eigenschaften der Androgene und des Durabolins, so könnte man meinen, Durabolin werde eben auch im Organismus zu Ketosteroiden umgewandelt. Aber welches Organ, etwa die Leber, hat diese Fähigkeit? Durabolin müßte dann als Voraussetzung am C-Atom 17 eine Hydroxylgruppe besitzen, die dann leicht aboxydiert werden kann.

Aus der Durabolinformel zu schließen, ist aber ein reiner Umwandlungsprozeß fast nicht denkbar. Dann müßte auch die Ketosteroidausscheidung stets nach Durabolin erhöht sein, was aber nicht immer der Fall ist. Vielleicht könnten hier Durchströmungsversuche mit Durabolin durch isolierte Organe wie Leber, Nieren und Nebennieren, einen Schritt weiterführen.

Es scheint demnach doch der Initial-17-Ketosteroidspiegel im Blut ausschlaggebend zu sein, ob die Steroidwerte nach Durabolin steigen oder fallen. Welches Hormon hat eine ähnliche Wirkung ? --- Das Cortison! --

Die Nebennierenrindenfunktion wird unter Cortison gehemmt. Die Ketosteroidausscheidung wird dadurch vermindert, denn es kommt durch die künstliche Erhöhung des Corticoidspiegel im strömenden Blut zu einer Hemmung der adrenocorticotropen Funktion der Hypophyse und damit zur Abnahme der endogenen 17-Ketosteroidbildung. ZIMMERMANN (24)

Es ist also denkbar, daß Durabolin ein Antagonist zum Cortison ist. Dort, wo Cortison fördernd ist, zeigt Durabolin seine hemmende Wirkung.

Studien an Tieren mit Cortison und anderen Hormonen ließen ihre katabolische Bedeutung oder das Ausbleiben des Anabolismus erkennen. Das Ergebnis im Organismus ist Reduktion von Eiweiß und erhöhte Ausscheidung von Stickstoff. RANDALL (17)

Andererseits ist es durchaus möglich, den Gewichtsverlust bei Ratten, die mit Hydrocortison behandelt wurden, zu verhindern. OVERBEEK (15)

Bedeutung des Durabolins im Hormonkreislauf

Über die Bedeutung des Durabolins im Hormonkreislauf dürften wir nach unseren Untersuchungsergebnissen folgende Gedanken anführen, die den Auffassungen des Teams der Chir. Universitätsklinik entsprechen.

Gehen wir davon aus, daß die 17-Ketosteroidsekretion im Urin gering sei, was für eine partielle Hemmung der Nebennierenrinde und des Hodens spräche. Ein tiefer Ketosteroidspiegel kann auf eine erschöpfte Nebennierenrinde oder eine insuffiziente Hypophyse hinweisen. Andererseits kann es nach länger dauerndem Streß zu einer Erhöhung des gesamten Zellstoffwechsels im Organismus gekommen sein. Die Zelle baut fortwährend Eiweiß, Zucker und Fette ab, bis sie endlich überhaupt keine Nährstoffe mehr hat, um die weitere Zellaktivität aufrechtzuerhalten. Mit der vermehrten Zellaktivität in der Peripherie ist ein großer Bedarf an Nebennierenrindenhormonen notwendig geworden, der aber bei übermäßigen Ausgaben in der Nebennierenrinde zur Erschöpfung in der Nebennierenrindenzelle führen kann.

Es hat den Anschein, als sei der Bedarf an Nebennierenrindenhormonen verringert, wenn die Stoffwechselaktivität im Organismus reduziert ist. Bei Myxoedem ist die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin sehr tief. Hypertrophie der Nebennierenrinde bei Hyperthyreoidismus bedeutet vermehrte Forderung von Rindenhormon mit gleichzeitigem Anwachsen des Stoffwechsels. SAYERS (20)

Das Durabolin trifft nun auf die Zelle, die ein Deficit an Eiweiß hat. Dort bremst Durabolin den Eiweißaustausch, es folgt die Eiweißsynthese, ein anabolischer Vorgang in der Zelle und zugleich läßt die Zellfunktion nach.

Ein Aufhören des Zellstoffwechsels hat einen kleineren Bedarf an Nebennierenrindenhormonen zur Folge, das Hypophysen-Nebennierenrinden-System wird wieder beruhigt. Somit erklärt sich der eiweißsparende Effekt des Durabolins auf dem Wege Zelle-Hypophyse-Nebennierenrinde-Zelle. Nachdem sich daraufhin die Zelle an Eiweiß vollgesaugt hat, ist sie wieder in der Lage ihre Funktion aufzunehmen. Es wird Energie frei, die Synthese der Steroide und ihre Sekretion beginnt, es steigen auch die 17-Ketosteroide. Wenn oft das Durabolin nicht in den ersten 24 Stunden vollwirksam ist, so spricht dies dafür, daß der Auffüllungsvorgang der Zelle mit Eiweiß eben eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt.

Wie wichtig gerade der Bedarf an Lipoiden und im besonderen an Eiweiß für den Sekretionsablauf der Nebennierenrinde ist, zeigen die Arbeiten von WALLRAFF (22):

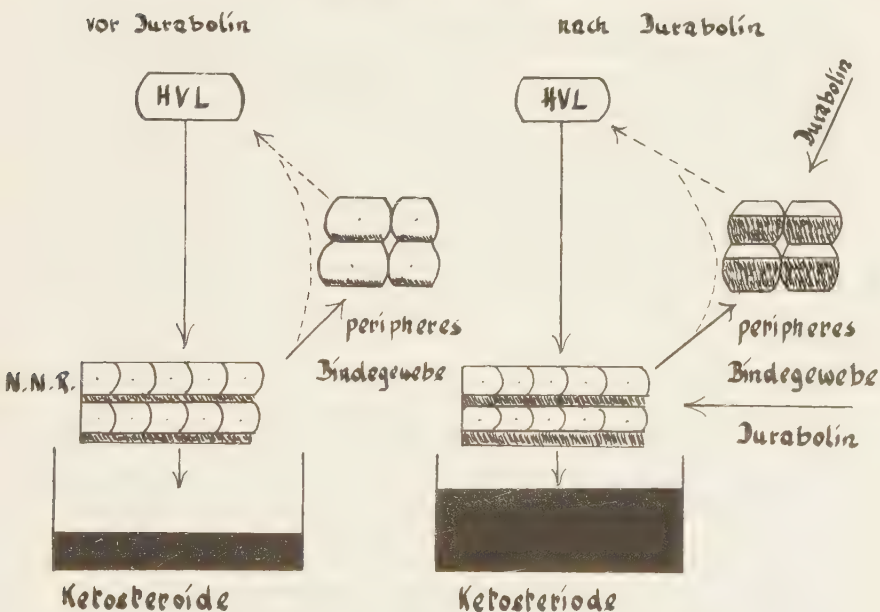
"Sekretorisch voll einsatzfähig ist nur die lipoidbeladene und zugleich tannophobe Rindenzelle. Der Eintritt einer solchen Zelle in den Sekretionsvorgang zeigt sich darin, daß sie allmählich ihre Lipoidstoffe verliert. Mit Sicherheit konnte festgestellt werden: in den cytoplasmatischen Wabenwänden werden zur gleichen Zeit, da die Lipoiden schwinden, granuläre Stoffe gebildet, die sich mit Tannineisen schwärzen. Diese im Zellplasma gebildeten paraplastischen Stoffe (Zellelaborate) bestehen zweifellos in der Hauptsache aus Eiweiß."

Vielleicht unterstützt Durabolin gerade diesen Vorgang in der Zelle und beschleunigt ihn noch.

Nach diesen Ausführungen kann man auch verstehen, warum nach Durabolin die Ketosteroide bei normalem Spiegel fallen. Durabolin findet jetzt eine Zelle vor, die genügend Eiweiß hat, mit anderen Worten, die gesunde Zelltätigkeit und Hormonsekretion ist damit gesichert. Bei dem fortwährenden Zellstoffwechsel geht nun immer ein Prozentsatz an Eiweiß verloren. Eiweiß wird in Energie für den Sekretionsvorgang umgesetzt, so daß die Zelle zu jeder Zeit in der Lage ist, noch mehr Eiweiß zu speichern. Hierbei hemmt wieder Durabolin die Zellfunktion und läßt die Zelle Eiweiß aufnehmen. Momentan, d.h. solange die Durabolinwirkung anhält, sinken die Ketosteroide im Urin, um anschließend um so mehr anzusteigen.

Folgende Skizze, abgeändert nach SAYERS (20) soll den anabolischen Effekt von Durabolin vergegenwärtigen und zwar bei einem erschöpften Organismus, der Mangel an Eiweiß leidet.

Bild 3: Bedeutung des Durabolin im Hormonkreislauf



Das Durabolin wirkt also auf die Zellen der Nebennierenrinde und des Bindegewebes ein. Natürlich sei nicht ausgeschlossen, daß es auch auf andere Drüsen (Hypophyse) Einfluß hat. Sayers gibt zu diesem Bild noch folgende Erklärung: "Die beiden punktierten Linien, eine geht direkt vom Bindegewebe zur Hypophyse, die andere umgeht die Bindegewebszelle, bedeuten, daß die Rindenhormone eine direkte Wirkung auf die Hypophyse haben oder eine indirekte, mittels eines Stoffes, der bei ihrer Stoffwechseltätigkeit an dem Zellgewebe entstanden ist."

17-Ketosteroide nach ACTH und Durabolin

Die hemmende Wirkung von Durabolin auf das Hypophysen-Nebennierenrinden-System machte sich besonders bei den Patienten bemerkbar, denen wir nach Durabolin, 50 mg. i. m. injiziert, noch einen ACTH-stoß (100 I. E.) gaben. Der Durabolininjektion war bereits eine ACTH-infusion (100 I. E.) vorausgegangen. Kurzum es handelte sich hier um einen Langversuch in der Reihenfolge ACTH - Durabolin - ACTH. Die Ketosteroidwerte bei dem letzten ACTH-reiz stellten wir denen gegenüber, die wir bei dem ACTH-reiz vor der Durabolinzufuhr erhielten. Auf diese Weise konnten wir die Reaktionslage des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems nach vorausgegangener Durabolineinwirkung überprüfen.

Die Tabelle 8, Seite 40, zeigt den Unterschied in der 17-Ketosteroidausscheidung nach der 1. und 2. ACTH-infusion. Bei den Patienten (Nr. 1 - 6), die in ihrer Krankheit und anschließendem Operationsverlauf keine Besonderheiten zeigten, *s t i e g e n* die Ketosteroide nach dem 1. ACTH-stoß an und *s a n k e n* nach dem 2. ACTH-streß ab.

Doch finden sich unter den 10 Patienten 4 Personen, bei denen die Ketosteroide nach vorhergehender Durabolinbehandlung beim 2. ACTH-streß wieder ansteigen. Allerdings ist bei 3 von diesen Letztgenannten auffallend, daß sie schon nach dem 1. ACTH-stoß nicht mit einer erhöhten Ketosteroidausscheidung reagieren. Auch nach einmaliger Durabolinzufuhr sind die Ketosteroide immer noch nicht gestiegen. Scheinbar konnte bei diesen Kranken das Durabolin seine anabolische und hemmende Wirkung bei dem Zellstoffwechsel gar nicht entfalten. Deshalb möchte man meinen, der Anstieg der Ketosteroide nach dem 2. ACTH-streß sei in völliger Unabhängigkeit von der Durabolinbehandlung erfolgt und ihm liegt nur der wiederholte ACTH-einfluß zu Grunde. Abschließend möchten wir bemerken, daß bei diesen 3 Patienten der eben genannten Gruppe sich 2 Leute in sehr schlechtem Allgemeinzustand be-

fanden, einer von ihnen 3 Tage nach der Operation eine Nebennierenrindeninsuffizienz aufwies und daraufhin ad exitum kam.

S i e h e Tabelle 8 nächste Seite!

Tabelle 8: Vergleich der Schwankungen der Kortesteroiden zwischen 1. ACTH - stress und

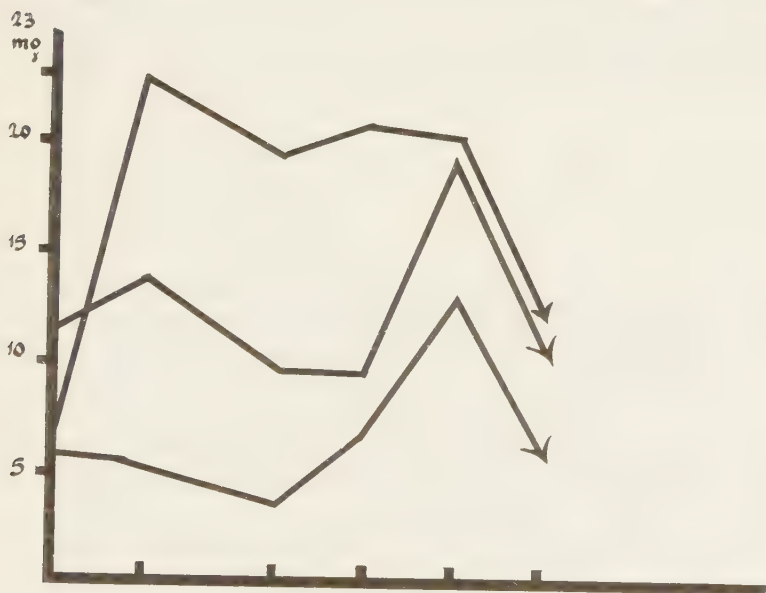
2. ACTH - stress nach Durabolin

Nr.	Diagnose	Alter	vor ACTH	nach ACTH	1. Schwankungsbreite	vor ACTH	nach ACTH	2. Schwankungsbreite	Bemerkungen
1	Prostatahypertrophie	58	2,8	3,8	+ 1,0	8,3	1,1	- 7,2	Post Operation in gut. Allg. Zustand
2	Exostose	33	6,7	22,8	+ 16,1	20,1	11,9	- 8,2	geheilt entlassen
3	Cystitis	27	11,6	13,8	+ 2,2	19,3	10,6	- 8,7	gesund entlassen
4	Phimose	26	15,3	17,0	+ 1,7	9,2	4,9	- 4,3	nach d. Operation gesund entlassen
5	Endangitis	27	5,9	5,7	- 0,2	13,0	5,7	- 7,3	schmerzfr. Verl.
6	Hodentumor	64	9,2	11,1	+ 1,9	7,6	6,8	- 0,8	reduz. Allg. Zustd.
7	Prostatahypertrophie	52	7,0	6,1	- 0,9	5,5	13,6	+ 8,1	reduz. Allg. Zustd.
8	Ureterstein	47	5,9	5,7	- 0,2	3,2	5,1	+ 1,9	reduz. Allg. Zustd.
9	Endangitis	63	2,3	10,9	+ 8,6	2,9	11,3	+ 8,4	guter Heilverl.
10	Cardiacarcin.	51	5,7	2,5	- 3,2	3,8	6,0	+ 2,2	N. N. R. Insuffiz. ad exitum

Kortesteroidwerte in mg./24-Stunden-Urin

In der unten stehenden Zeichnung möchten wir noch veranschaulichen, daß die 17-Ketosteroide nach dem 2. ACTH-streß bei vorangegangener Durabolinbehandlung sinken. Der Klarheit wegen haben wir nur 3 von 6 Kurven in die Zeichnung genommen.

Bild 4: 17-Ketosteroide nach ACTH und Durabolin (mg. -24 Std. -Urin)



V. ACTH n. ACTH v. Durabolin n. Durabolin v. ACTH n. ACTH — Behandlung

Am Verlauf der Kurven, die in den 2. ACTH-streß fallen, sieht man, daß die 17-Ketosteroide nach dem 2. ACTH-reiz bei vorhergehender Durabolinbehandlung nicht nur verzögert ansteigen, sondern *f a l l e n*. Anscheinend finden die adrenocorticotropen Hormone nach Durabolin-zufuhr überhaupt keinen Angriffspunkt an der Nebennierenrinde. Das ACTH wird, wenn wir uns so ausdrücken dürfen, im Organismus neutralisiert. Wahrscheinlich setzt der ACTH-reiz eben in dem Moment ein, in dem das Durabolin gerade eine Zellstoffwechselverlangsamung angestrebt. In dieser Situation kann sich verständlicherweise der ACTH-streß

nicht auswirken, weil das Durabolin die Zelltätigkeit und den Zellstoffwechsel immer noch stabilisiert und in diesem Augenblick die Zelle gar keinen Bedarf an Nebennierenrindenhormonen hat. Vielleicht könnte man dieses Verhalten in etwa mit den physiologischen Vorgängen bei der Herzaktion vergleichen. Denn jeder Extrareiz ruft in der Diastole des Herzens eine Extrasystole hervor. Trifft dagegen der Reiz das Herz in der Systole, so ist er völlig unwirksam und vermag am Herzen keine Kontraktion zu verursachen.

Therapeutische Anwendung

Durch das anabolische und eiweißsparende Moment des Durabolins wird die Kraftleistung der Zelle erhöht und ein nicht intaktes Hypophysen-Nebennierenrinden-System wieder funktionstüchtig gemacht. Dies schützt den Körper vor unzweckmäßigen Ausgaben. Das bedeutet, daß der Organismus einer Belastung gegenüber, z.B. einer Operation, das Stadium des Widerstandes bereitstellen kann, was endlich zur Überwindung des unspezifischen Widerstandes führt. Mit anderen Worten, Durabolin, ein normalisierendes Hormon ohne androgene Eigenschaften, reduziert die gefährlichen Wirkungen des Streß, indem es die Alarmreaktion bremst und andererseits das Resistenzstadium verlängert und fördert.

Bei 5 Patienten mit Magenulcus stiegen die 17-Ketosteroide im Urin nach Durabolinbehandlung. Nach der Operation zeigte sich ein guter Heilverlauf. Um den Eiweißmangel zu beheben, führten wir dem Körper Infusionen mit Aminovit zu. Durabolin sollte als besonders bei kachektischen Patienten als Operationsvorbereitung Verwendung finden.

Da es einen gewebsaufbauenden Effekt hat, ist es selbstverständlich bei Schwächezuständen, Magerkeit und schlecht heilenden Frakturen zu empfehlen.

Ferner besitzt Durabolin eine den Androgenen ähnliche Wirkung. Deshalb ist es auch bei Fibro-myoma Uteri indiziert.

Schließlich sei noch erwähnt, daß sich bei 3 Männern mit schwerer Endangitis (Geschwüre an den Extremitäten) das Krankheitsbild nach der Durabolinbehandlung offensichtlich besserte. Die Ausgangswerte der 17-Ketosteroide lagen zu Beginn sehr tief, zwischen 2,3 und 5,9 mg. Nach einer länger dauernden Durabolinzufuhr fanden wir die Ketosteroide erhöht, schwankend zwischen 9,9 und 13,0 mg. Diese 3 Patienten stellen den Beginn einer Untersuchungsreihe dar, bei der Durabolin zusätzlich als wesentlicher Faktor in eine Routinebehandlung mit eingebaut wurde. Der Heilerfolg war so eindrucksvoll, daß wir hier dazu Stellung nehmen wollen in den möglichen Ursachen:

1. Erholung der Hypophysen-Nebennierenrindenaktivität nach Durabolin verbunden mit einem Reaktionsvermögen des Organismus gegen pathologische Faktoren.
2. Hemmung der Überfunktion der Nebennierenrinde durch Durabolin. Denn die juvenile oder Bärgerische Gangrän ist in Beziehung zu einer Überfunktion der Nebennierenrinde gebracht worden. Ausländische Chirurgen haben versucht solche Fälle durch teilweise Entfernung der Nebennieren zu beeinflussen. CHWALLA (5)
3. Durabolin hat gleich den Androgenen eine gefäßerweiternde Wirkung und fördert die Durchblutung bei der Bärgerischen Krankheit.

Vielleicht hat Durabolin außerdem auch Einfluß auf das sympathisch/parasympathische Nervensystem. Oder es besitzt eine dämpfende Wirkung auf die gereizte Hirnrinde, d.h. es lindert die Schmerzwahrnehmung bei Endangitikern. Eine derartige Wirkung wurde nämlich von Mc. LEOD (12) beschrieben, der mit androgen-oestrogenen Kombinationspräparaten bei 650 Patienten in 3 Jahren diese Beobachtung machen konnte.

Zusammenfassung

Wir untersuchten die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin bei chirurgischen Erkrankungen (urologische Erkrankungen). Für den Nachweis der Ketosteroiden im Harn gebrauchten wir die vereinfachte Methode nach W. Zimmermann, die sich zur Funktionsprüfung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Syndroms als sehr vorteilhaft erwies.

Unter den 17-Ketosteroiden ist Dehydroisoandrosteron ein Spezifikum für die Aktivität der Nebennierenrinde.

Was die Muttersubstanzen der 17-Ketosteroiden betrifft, so wird nur ein Teil der Glukocorticoide zu 17-Ketosteroiden umgewandelt. Aber auch die Nebennierenrinde produziert androgene Steroide. Für die Synthese der Steroide in der Nebennierenrinde scheinen Cholesterin, Ascorbinsäure und tannophile Rindenstoffe eine Rolle zu spielen.

Die Hauptwirkung der 17-Ketosteroiden ist die Stickstoffretention und Förderung der Eiweißsynthese.

Für die erheblichen täglichen Schwankungen der Ketosteroiden machten wir, abgesehen von den alltäglichen verschiedenen Belastungen des Körpers, das psychische Verhalten der Kranken und meteorologische Faktoren verantwortlich.

Bei 5 Kranken mit Prostatahypertrophie fanden wir die Ketosteroiden nicht auffallend tief, sondern sie lagen im Durchschnitt bei 10 mg. Mit diesen Ergebnissen konnten wir uns nicht für die oestrogene Entstehungstheorie der Prostatahypertrophie einsetzen. Die androgene Entstehungstheorie stützt sich nicht nur auf die relativ hohen Ketosteroidwerte, sondern auch auf andere Tatsachen, z.B. Fehlen von Potenzstörungen bei Prostatikern und das Auftreten der Prostatahypertrophie sogar bei jungen Leuten.

Bei 5 Patienten untersuchten wir die 17-Ketosteroidausscheidung nach einem ACTH-stoß (100 I.E.). Bei allen 5 Männern stiegen die Ketosteroidwerte nicht sehr stark an.

Bei 6 Patienten mit Nephrolithiasis lagen die Ketosteroide im Urin besonders tief, zwischen 2 und 6,4 mg. Wir führten diese Ergebnisse vorerst auf die bei Nephrolithiasis auftretenden Komplikationen zurück. Aber auch das endokrine System wurde als Ursache für die Nierensteinbildung erörtert. Eine Abnahme der 17-Ketosteroide im Urin kann eine Änderung in der Nierenausscheidung zur Folge haben und auf diesem Wege die Steinbildung begünstigen. Ferner wurde auch an einen Zusammenhang zwischen den Epithelkörperchen, der Nebennierenrinde und der Steinbildung gedacht. Da auch die Oestrogene die Nierensteinbildung fördern, ist es nicht ausgeschlossen, daß eine erhöhte Oestrogenproduktion die 17-Ketosteroidausschüttung drückt.

Bei 33 Patienten untersuchten wir den Wirkungsgrad eines neuen Praeparates, genannt *Durabolin*, ein Norandro-stenolon-phenylpropionat. Wir versuchten der Frage nachzugehen, in wieweit Durabolin den Charakter eines 17-Ketosteroids hat. Wir stellten das Durabolin den Androgenen gegenüber und fanden dabei zum großen Teil eine Übereinstimmung in ihrer Wirkung auf viele Organe. Auffallend ist bei Durabolin der starke anabolische Effekt gegenüber seiner sehr schwachen androgenen Wirkung.

Bei 14 Patienten konnten wir ersehen, daß die Ketosteroidausscheidung nach 50 mg. Durabolin i. m. injiziert, beträchtlich anstieg, wenn die Ausgangswerte (Leerwert) der Ketosteroide anfangs niedrig waren. Umgekehrt fielen bei 9 Patienten die Ketosteroide rapid, falls die Ausgangswerte im Bereich der Norm lagen. Dieses Verhalten der 17-Ketosteroide führten wir auf den eiweißsparenden Effekt der Durabolins zurück. Durabolin fördert an der Zelle, die ein Deficit an Eiweiß hat, die Eiweißsynthese. Die an Eiweiß reiche Zelle ist wieder in der Lage die Funktion aufzunehmen und die Sekretion, in diesem Fall die Synthese der Ketosteroide, nimmt seinen Lauf.

Die hemmende Wirkung von Durabolin auf das Hypophysen-Nebennierenrinden-System machte sich besonders bei den Patienten bemerkbar, denen wir nach Durabolin, 50 mg. i. m. injiziert, noch einen ACTH-stoß (100 I.E.) gaben. In der Regel steigen ja die Ketosteroide nach einem ACTH-reiz. Hier stiegen die Ketosteroide nicht nur zögernd an, sondern fielen sogar. Aus diesem Ergebnis geht noch einmal sehr eindrucksvoll der anabolische Effekt des Durabolins hervor.

Aus diesem Grunde ist Durabolin in der Lage ein nicht intaktes Hypophysennebennierenrinden-System wieder funktionstüchtig zu machen. Seine Anwendung ist daher vor allem bei Operationen, insbesondere bei kachektischen Kranken empfehlenswert. Bei 5 Patienten zeigte sich auf Durabolin hin nach Magenoperation ein guter Heilverlauf. In diesen Fällen wurde Durabolin meist mit einem Eiweißhydrolysat verabreicht.

Schließlich scheint die zusätzliche therapeutische Einschaltung von Durabolin bei Gefäßerkrankungen wirkungsvoll.

Literatur Liste

- 1) Baker, W.H.c.s. The Metabolic Effect of 19-Nortestosterone
Journ.clin.Endocrinol.1955, Vol.15, No.7, 848
- 2) Chwalla, Rud. Die 17-Ketosteroide im Harn
Urologische Endokrinologie
Springer Verl. Wien 1951, S. 259
- 3) Chwalla, R. Epithelkörperchen und Harnorgane
Urologische Endokrinologie
Springer Verl. Wien 1951, S. 362
- 4) Chwalla, R. Pathophysiologie der Prostata und der
Prostatahypertrophie
Urologica Internationalis, Vol.3, No.5, 289,
1956
- 5) Chwalla, R. Nebennierenrinde und Gefäßspasmen
Urolog. Endokrinologie
Springer Verl. Wien 1951, S. 69
- 6) Chwalla, R. Androgene und Nieren
Urolog. Endokrinologie
Springer Verl. 1951, S. 192
- 7) Chwalla, R. Therapie der Prostatahypertrophie mit rein
männlichen Geschlechtshormonen
Urolog. Endokrinologie
Springer Verl. 1951, S. 412
- 8) Dorfman I. Ralf. The Metabolism of Androgens
Rec.Progr.Hormone Res.1948, Vol.II, 179
- 9) Edit. The New Steroids
The Lancet 1955, 269, No. 6886, p. 390

- 10) Henderson Edw.
u. a. Effect of Testosterone-Propionat in Uraemy
due to cholera
J. clin. Endocrinology Oct. 1948, Vol. VIII,
p. 851
- 11) Henderson Edw.
u. a. Methylandrostenediol
J. clin. Endocrinology, June 11, 1951, p. 641-
652
- 12) Mc. Leod John Die normalisierenden Steroide
Journ. clin. Endocrinology, July 1954, Vol.
14, p. 795
- 13) Niehans, Paul Altershypertrophie und Paraprostatiche
Drüsen und Prostatacarcinom
Verl. Huber, Bern 1948
- 14) Organon München Durabolin
Organon München Pasing
- 15) Overbeek, G. A.
and De Visser, J. Nor-androstenolone-phenyl-propionate
Acta endocrinologica Copenhagen, Febr. 1957
Vol. XXIV, fasc. II
- 16) Paaby, H. The Excretion of total neutral 17-Ketoste-
roids and of Dehydroisoandrosterone
postoperatively
Acta endocrinologica Copenhagen 1951
- 17) Randall G. Sprague
u. a. Physiologic Effects of Cortison and ACTH
in Man
Rec. Progr. Hormone Res. 1951, Vol. VI, p.
315
- 18) Salter, T. W.
u. a. Urinary 17-Ketosteroids and Estroids
J. clin. Endocrinology, April 1948, p. 295
- 19) Sartorius, Hermann Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn
Klin. Wochenschrift 1950, S. 772
- 20) Sayers G.
u. a. The Pituitary Adrenalsystem
Rec. Progr. Hormone Res. 1948, Vol. II, p. 81

Lebenslauf

Am 18. Mai 1929 wurde ich als Sohn des Revierförsters Ernst K o k o t t und seiner Ehefrau Viktoria, geb. Adameck, in Malen, Kr. Oels, Niederschlesien, geboren.

Vom 6. bis zum 10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule zu Malen, Schlesien. Im Jahre 1940 trat ich in das Realgymnasium in Oels ein und wurde mit der Versetzung in die 5. Klasse im Jahre 1944 zu den Front Helfern eingezogen.

1945 wurde ich aus meiner Heimat Schlesien vertrieben.

1946 trat ich in das Humanistische Gymnasium zu Passau ein und bestand dort am 17. Juni 1951 die Reifeprüfung.

1952 legte ich ein landwirtschaftliches Praktikum in Oberbayern ab.

Im November 1952 immatrikulierte ich mich an der Universität in München und begann das Studium in der Humanmedizin. 1955 bestand ich an der Universität in München die ärztliche Vorprüfung.

In den klinischen Semestern war ich auch an der Medizinischen Fakultät der Universität München eingeschrieben.

Am 4. Juni 1958 bestand ich das ärztliche Staatsexamen.

